

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

300

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Charles-Edouard MUTEL

Né le 30 mars 1907, à Falaise (Calvados)

L'AGRANULOCYTOSE

LES MANIFESTATIONS EN STOMATOLOGIE

Président : M. LEMAITRE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Charles-Edouard MUTEL

Né le 30 mars 1907, à Falaise (Calvados)

L'AGRANULOCYTOSE

LES MANIFESTATIONS EN STOMATOLOGIE

Président : M. LEMAITRE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1937

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique.....	LAUBRY
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÉNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophthalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 LARDENNOIS.... Pathologie chirurgicale.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PHILIBERT..... Bactériologie.
 VAUDESCAL..... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM. ALAJOUANINE. AUBERTIN. BRULÉ. CHABROL. CHIRAY. DONZELOT. DUVOIR. LIAN. VALLERY-RADOT (Pasteur). SÉZARY.	Clinique médicale.	MM. BASSET. BROCQ. CADENAT. GATELLIER. HEITZ-BOYER. MOURE. QUENU. SCHWARTZ. VELTER.	Clinique chirurgicale.
MM. ÉCALLE. LE LORIER. LÉVY-SOLAL. METZGER.	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGES DE COURS

MM. CHAILLEY-BERT, agrégé LEDOUX-LEBARD PHILIBERT, agrégé..... RUPPE WEIL-HALLÉ	Éducation physique. Radiologie clinique. Microbiologie. Stomatologie. Puériculture.
---	---

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MA FEMME

A MES CHERS ENFANTS

A MES SOEURS

MEIS ET AMICIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LEMAITRE

Professeur de clinique oto-rhino-laryngologique
de la Faculté de Médecine de Paris
Chef de Service de Laryngologie de l'Hôpital Lariboisière
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le grand honneur de
bien vouloir accepter la présidence de cette
thèse.*

*Nous lui en exprimons toute notre vive
gratitude.*

AU DOCTEUR SASSIER

Stomatologiste des Hôpitaux

*Qui nous a inspiré cette thèse et guidé
de ses précieux conseils.*

AU DOCTEUR L'HIRONDELLE

Stomatologiste des Hôpitaux
Chef du Service de stomatologie de l'Hôpital Beaujon

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE
DE STOMATOLOGIE

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

A Caen :

DOCTEUR MAURICE GUIBÉ
DOCTEUR MAUGEAIS
DOCTEUR MORICE
DOCTEUR CHAPERON
DOCTEUR LECORNU

A Paris :

DOCTEUR DECHAUME
DOCTEUR GUÉNIOT
DOCTEUR LEMAITRE
DOCTEUR GUILLAIN
DOCTEUR TERRIEN

L'AGRANULOCYTOSE

LES MANIFESTATIONS EN STOMATOLOGIE

Introduction.

Malgré les nombreux travaux que l'agranulocytose a inspirés, son problème n'est pas encore résolu. Sans doute son aspect clinique est bien déterminé et, à côté des grands syndromes cardinaux de l'affection : (état infectieux aigu, processus ulcéro-nécrotique, leucopénie avec disparition des granulocytes), de nombreuses réactions viscérales ont été décrites, différentes réactions hématologiques ont été observées. Les hypogranulocytoses, formes atténuées, de pronostic sensiblement moins mauvais, ainsi que les modalités évolutives sont bien connues ; les lésions anatomiques également ont des caractères assez précis pour que l'histologie puisse à coup sûr caractériser l'infection.

Néanmoins, il persiste un très vaste problème, c'est celui de l'étiologie. Car si certaines agranulocytoses sont dues à des intoxications (benzols, arsenic, bismuth, or, pyramidon, barbiturique, syphilis). Les agranulocytoses en apparence primitives ne sont pas certainement la conséquence d'une septicémie.

Et c'est là d'ailleurs que se pose un des problèmes de l'agranulocytose ; la septicémie est elle la cause ou la conséquence de la disparition des polynucléaires ? Rien ne permet de l'affirmer.

Au cours de ce travail, nous aurons l'occasion de constater que c'est habituellement vers une issue fatale que se fait l'évolution de la maladie. Nous avons donc affaire à une affection grave.

Cependant, dans certains cas, un traitement approprié et précoce peut orienter le pronostic dans un sens plus favorable ; des guérisons définitives ont été obtenues.

Or, un des syndromes cardinaux de l'agranulocytose est le processus ulcéro-nécrotique. Le plus souvent, il apparaît sous forme d'angine, d'amygdalite ; mais on le rencontre assez fréquemment au niveau de la muqueuse buccale.

Le stomatologiste devra bien connaître l'existence de ces lésions, ainsi que leur morphologie. Ainsi pourra-t-il dépister l'affection à son début et par son traitement efficace contribuer à sa prompte guérison.

Nous passerons donc en revue les grands caractères de l'agranulocytose, ses variétés, ses différents traitements ; nous étudierons ensuite ses manifestations buccales et nous verrons dans quelle mesure ces stomatites peuvent aider au diagnostic précoce de l'affection.

Etude clinique de l'agranulocytose.

Par suite des interprétations pathogéniques des auteurs, la description clinique varie de façon assez large. Aussi convient-il de décrire l'aspect clinique de l'agranulocytose dans son sens le plus large. Nous commencerons par exposer ce que nous appellerons des signes cardinaux, signes qui sont, à eux seuls, suffisants et nécessaires pour l'établissement du diagnostic.

Nous verrons ensuite les signes accessoires qui, existant en même temps que les précédents, modifient le tableau clinique ou le complètent.

A. — Les signes cardinaux.

On peut les classer en trois groupes : l'état général, le processus ulcéro-nécrotique, l'altération de la formule leucocytaire et du taux des leucocytes.

I. ETAT GÉNÉRAL.

Il est celui d'une infection très grave. Il semble que deux choses soient à opposer : asthénie et le tableau de la septicémie.

Dans certaines observations, avant tout signe évident d'agranulocytose, le sujet était inquieté depuis plus ou moins longtemps par une asthénie très marquée. Et il semble bien que cette lassitude, cette inaptitude à l'effort soit le premier signe de la maladie.

La durée de cette asthénie varie suivant les auteurs, cinq semaines pour Werner-David, quinze jours pour Langeron, Prouvost et Pouget.

Hueber rapporte deux observations personnelles où l'asthénie avec fièvre autour de 38° a duré dans l'une quatre mois, dans l'autre sept mois. Cette asthénie a été observée également par Roberts et Kracke lors de la rechute d'une agranulocytose après fausse guérison.

Quoi qu'il en soit, avec ou sans asthénie prémonitoire le *début vrai* de l'agranulocytose est d'une extrême brutalité, semblable à celui d'une septicémie, ou d'une pyhémie.

En quelques heures, la température monte à 40°, de grands frissons apparaissent, dès lors la maladie gardera l'aspect d'une infection microbienne suraiguë. Avec ces premiers symptômes fébriles on peut observer un phénomène assez curieux, une asthénie brusque. Il s'agit non de la fatigue prolongée du début mais au contraire d'une *asthénie sidérante* très pénible anéantissant l'individu en quelques instants et avec une extrême brutalité : les malades arrivent en titubant à l'hôpital, ils tombent en syncope ou sont pris d'une brusque défaillance.

Une fois déclarée la maladie évolue très rapidement, la température est de 39° ou 40°, soutenue en plateau,

parfois à grandes oscillations, jamais elle n'est intermittente. C'est une fièvre continue remarquable cependant par son irrégularité.

L'aspect du sujet est inquiétant, son abattement est profond. Son visage est jaunâtre, même lorsque l'hématimètre ne montre pas d'anémie. Le teint est plombé.

II. PROCESSUS ULCÉRO-NÉCROTIQUE.

C'est là une des choses les plus curieuses de l'affection. Le processus se développe surtout dans la gorge et dans la bouche.

Il existe dès la première heure, attirant l'attention du malade par de vives douleurs et celle du spécialiste par son intensité, coïncidant avec un état général très grave et souvent avec des manifestations viscérales. Il fait poser le diagnostic de nécrose fuso-spirillaire, de leucémie aiguë ou de diphtérie maligne.

Mais, contrairement à ce que certains avaient cru, cette nécrose n'est pas le phénomène primordial et l'agranulocytose n'est pas avant tout une angine. Dans 23 observations sur 79, les phénomènes généraux précèdent l'apparition du processus nécrotique.

Il a été rarement permis au médecin d'observer le développement de ce processus.

Il y a d'abord *érythème* et tuméfaction locale, puis *exsudation* blanchâtre pultacée ou visqueuse, cohérente parfois et pseudo-membraneuse ; enfin apparaissent les *ulcérations*. Elles ressemblent à s'y méprendre aux ulcérations de l'angine de Vincent.

Donc presque en même temps que l'état infectieux se développe une nécrose des muqueuses buccale et laryngée.

Considérée isolément chaque ulcération n'a rien de bien caractéristique. *Le siège* des ulcérations peut varier ; par ordre de fréquence on les observe sur les amygdales, la langue, le pilier du voile, les gencives, pharynx, luette, palais, larynx, lèvres.

On peut les observer en divers endroits sur un même malade. On peut également les voir hors de la gorge (vulve, anus, col utérin). Les téguments peuvent être aussi atteints, mais ces nécroses tégumentaires sont pourtant rares, apparaissant généralement en des points traumatisés.

Donc ces nécroses apparaissent de préférence dans la cavité buccopharyngée, se traduisant par une douleur spontanée et par une dysphagie très marquée. Plus rarement elles ont un autre siège, apparaissant alors en *des points traumatisés*.

Ces ulcérations sont assez particulières, non par leur caractère mais par leur *évolution*. Leur progression est d'une rapidité extrême en surface et en profondeur, envahissant la région voisine et se fusionnant sans régularité. Les vaisseaux ne leur résistent pas, tous les tissus se nécrosent et saignent et seule l'évolution très courte de la maladie empêche de grands désordres anatomiques de se produire.

Aux caractères positifs de l'aspect et de la topographie des ulcérations agranulocytaires, il faut

ajouter un caractère négatif très important et qui marque vraiment la maladie :

Cette nécrose muqueuse si étendue et si rapide ne rencontre devant sa marche aucun obstacle et jamais on n'assiste à l'élaboration d'une défense quelconque, jamais on n'a de suppuration, jamais d'adénopathie : aucune barrière tissulaire ou leucocytaire n'existe. Ce caractère est du plus haut intérêt.

Parallèlement à l'évolution de ces ulcérations, les phénomènes fonctionnels s'accusent : l'haleine devient fétide, la salivation s'exagère, la douleur est pénible et les troubles de l'articulation de la parole sont fonction de l'étendue des lésions.

Outre ces ulcérations visibles, l'autopsie découvrirait également des ulcérations se traduisant cliniquement par des symptômes fonctionnels précis (poussées de diarrhées ou hématomèses).

III. SYNDROME SANGUIN.

Il est caractérisé par trois phénomènes essentiels en général groupés :

1° *La leucopénie* en chiffre absolu elle est un des signes les plus constants. On peut même dire que par son taux, elle est caractéristique.

On ne voit jamais une leucopénie, de taux pareil en dehors de l'agranulocytose.

L'examen d'une lame de sang agranulocytaire est assez long : le champ succède aux champs sous l'objectif du microscope et par hasard on aperçoit ça et

là un leucocyte. On peut ainsi au premier aspect juger de leur petit nombre.

La numération donne des résultats décisifs. D'une façon courante on compte 1.200, 800, 400, 300 leucocytes par millimètre cube ces chiffres sont tout à fait banals dans la maladie.

Parfois cependant cette leucopénie est très modérée et même absente. Mais ce sont des cas assez rares. Il peut fort bien s'agir d'agranulocytose au début, mais en général deux modifications de sens inverse se sont déclanchées dans le sang du malade : l'une, détruisant à peu près complètement les granulocytes l'autre, étant une réaction lymphoïde.

L'observation de Friedemann est caractéristique à ce point de vue ; on comptait bien 3.000 leucocytes par millimètre cube, mais il ne s'agissait que de lymphocytes, pas un polynucléaire n'était visible ; il en était de même dans des observations de Reye, de Prendergast, de David et de Schultz, ils trouvaient 10.000 à 10.500 leucocytes ou lymphocytes. Ces faits sont néanmoins inhabituels.

2° *La neutropénie* pouvant aller jusqu'à l'agranulocytose au sens absolu du mot, elle est le deuxième signe fondamental. Il y a lieu de comparer toujours le pourcentage leucocytaire et le nombre absolu de polynucléaires, pour éviter les erreurs que feraient commettre les réactions lymphoïdes ou monocytaires qui, nous le verrons plus loin, accompagnent souvent le syndrome pur.

Des différentes observations, on trouve les chiffres suivants :

Baltzer.....	400 leucocytes	2 % de polynucl.	(8 par mmc.).
Engel... ..	330	— 11 % de	— (36 par mmc.).
Friedemann.	700	— 2 % de	— (14 par mmc.).
Jedlicka....	2.400	— 3 % de	— (72 par mmc.).

Si l'on se rappelle les chiffres normaux de 75 % et de 5.200 par millimètre cube. On peut juger l'extraordinaire modification de la formule sanguine.

Il est fréquent de voir cette neutropénie aller jusqu'à l'absence complète de granulocytes dans le sang circulant et aujourd'hui, les observations en sont nombreuses.

L'évolution de cette granulocytopénie fournit un détail assez suggestif. Alors que les modifications sanguines par défaut se font avec progression lente et régulière (anémies pernicieuses), la disparition des granulocytes se fait, d'un coup, en quelques jours et avec une rapidité assez caractéristique.

On a eu rarement l'occasion d'étudier l'état du sang avant l'éclatement de la maladie.

Quand il a été possible de l'étudier, on s'est aperçu que la baisse des granulocytes était d'abord progressive et relativement peu marquée, tout au plus, y avait-il des différences d'une centaine entre chaque numération successive ; puis brusquement, on assiste à un véritable effondrement, la progression se faisant parfois par milliers.

Quoiqu'il ne faille pas être formel, avec ou sans

phase préparatoire, le caractère évolutif très spécial de cette neutropénie est l'extrême rapidité de sa marche, le chiffre des granulocytes passant de 4.000 à 0 en quatre ou cinq jours.

3^o *Epreuve de l'adrénaline* mise au point par Benhamou :

Lorsqu'on injecte à un sujet normal de l'adrénaline, on provoque, on le sait, une contraction des organes hématopoiétiques, la rate en particulier, et on obtient une leucocytose passagère due à l'évacuation en masse des globules profonds. Dans l'agranulocytose cette épreuve doit être négative, on ne doit pas obtenir de chasse granulocytaire puisqu'il n'y a pas de polynucléaires. Et de fait il en a été ainsi dans nombre d'observations.

D'autres observations notent la présence de la chasse leucocytaire ; peut-être faut-il voir là une question d'âge de la maladie.

Quoi qu'il en soit, cette épreuve peut donner des renseignements surtout en montrant que la capacité de chasse du malade est diminuée. Chez l'agranulocytaire on peut obtenir parfois une leucocytose adrénalinique de 7.000, mais on n'obtient pas les chiffres de 20 à 30.000 de l'homme normal.

4^o *Aspect morphologique des globules blancs.* — On notera d'abord l'absence de toute forme de transition et de toute forme jeune. On ne trouve dans le sang agranulocytaire que des globules adultes : lympho-

cytes, monocytes, rares polynucléaires, mais on ne relève jamais aucune autre forme, jamais de myélocytes en particulier, même après l'épreuve de l'adrénaline ;

L'absence d'éosinophiles est caractéristique, quoique ce fait ne soit pas entièrement constant.

La diversité de taille et d'aspect des cellules observée pour la première fois par Benhamou. On note la déformation du noyau, le globule devient biscornu, change d'aspect, son interprétation devient délicate et il devient difficile de le distinguer des lymphocytes ou des cellules endothéliales. On assiste à un tel changement d'aspect des globules courants qu'on est bien en droit de se demander s'il ne s'agit pas là de squelettes de globules, de polynucléaires détruits par le processus pathogène et dont les restes sont brusquement expulsés de leur lieu de mort par la contraction adrénalinique.

On arrive à envisager l'hypothèse suivante : l'agranulocytose est due à l'absence de formation de polynucléaires de la moelle et non pas à une répartition anormale ni à une lyse dans le sang périphérique. Et l'examen de la moelle est très net. Elle paraît désahabitée, très pauvre en cellules ou n'ayant conservé que sa charpente réticulo-endothéliale. Polynucléaires et myélocytes en sont absents, de même que les cellules jeunes. Par contre les hématies se voient à tous les stades de leur développement.

Les signes cardinaux : altération de l'état général

avec asthénie très spéciale, processus ulcéro-nécrotique, diminution considérable ou même absence de granulocytes dans le sang et dans la moelle, sont donc à eux seuls nécessaires et suffisants pour établir le diagnostic. Mais ces signes cardinaux existent rarement seuls. On voit souvent apparaître des manifestations variables suivant les sujets, laissant cependant au premier plan les signes précédents. Ils ne modifient pas le fond de gravité de la maladie. Ce sont les signes accessoires que nous énumérerons rapidement.

B. — Les signes accessoires.

I. ATTEINTES CLINIQUES ASSOCIÉES.

1° *Ictère* : il a été signalé par Schultz qui en faisait même un signe cardinal et il maintient ses idées sur ce point : l'ictère est un signe capital existant dans la moitié des cas. Rudolf Schaefer le décrit ainsi : il apparaît quelquefois précocement en même temps que les premiers accidents fébriles et que les ulcérations, il pose alors un problème singulièrement délicat pour le Δ de la maladie : c'est à l'ictère grave que l'on pense. La plupart du temps cet ictère est secondaire, et ce n'est qu'après quelques jours de maladie que les téguments se foncent ;

2° *Troubles nerveux* : délire, coma, réaction méningée sont rares, il est même frappant de noter l'absence de signes nerveux ; les malades meurent en général conscients ;

3° *Réactions péritonéales* : rares, peut-être en rapport avec des ulcères du tube digestif ;

4° *Bronchopneumonies* : fréquentes ne suppurant pas, mais n'ayant que la valeur d'accidents terminaux ;

5° *Endocardite* : à la suite de Schultz, on considéra l'agranulocytose comme une maladie infectieuse autonome due à un virus spécial. Par suite, on élimina de son cadre tous les cas voisins dans lesquels on trouvait une manifestation microbienne, comme la septicémie. Mais cette opinion ayant été jugée trop exclusive, on admet aujourd'hui qu'il existe une agranulocytose avec endocardite. Rares cependant sont les observations décrivant cette dernière complication, car l'extrême rapidité d'évolution de la septicémie ne lui permet pas l'édification de lésions caractérisées ;

6° *Hypertrophie de la rate* : symptôme lié à un phénomène infectieux et non à l'état d'agranulocytose donc tout à fait secondaire ;

7° *Les néphrites* : elles ont un tableau très flou et les cas les plus nets se sont manifestés par des hématuries ;

8° *Les adénopathies* : dans les cas purs rapportés par Schultz et ses élèves elles n'existent pas. Cependant dans un grand nombre d'agranulocytoses indiscutables on a pu noter une tuméfaction dans le territoire sous-maxillaire et sous-mental. Mais, quand elles existent, ces adénopathies sont toujours mo-

destes, peu douloureuses, peu volumineuses, les ganglions restent isolés les uns des autres et surtout ne suppurent jamais, c'est là une chose établie ;

9° *Les téguments* : ils peuvent subir une série d'altérations dont la cause paraît être en général l'infection secondaire plus que le trouble agranulocytaire lui-même. On a signalé des érythèmes, des papules, des vésicules, des pustules, des éruptions polymorphes. Enfin du purpura, des embolies cutanées. Enfin également on a signalé des ulcérations nécrotiques, au front, à la cuisse (Friedemann) au sein (Baltzer).

10° On a noté également des manifestations articulaires.

II. LES ATTEINTES MICROBIENNES.

Au cours d'états cliniques et hématologiques absolument semblable à l'agranulocytose pure décrite par Schultz on peut mettre en évidence des microbes. Sans être constant, ce fait est fréquent.

Certaines observations dont les prélèvements ont été faits à l'autopsie doivent être éliminés, ne pouvant donner que des résultats incertains ; car, on le sait, l'envahissement des cadavres par les microbes se fait avec une grande rapidité.

La septicémie dans l'agranulocytose n'existera que lorsque le microbe aura été décelé.

D'un autre côté, il faut remarquer que les germes dépistés chez ces malades sont loin d'être voisins et sont même parfois très différents.

Nous ne considérerons donc que les microbes décelés pendant la vie soit dans le sang soit dans les exsudats.

Le streptocoque est le plus fréquent. Chez le même malade plusieurs hémocultures furent positives : Zikowski, Hueber, Gautier et Fauvert, Friedemann, Robert et Krack, etc.

Le staphylocoque a été trouvé également par hémoculture chez les malades de Turck, Brin (endocardite) Friedemann.

Le colibacille trouvé une fois par Schultz.

Le pneumocoque a été trouvé dans le sang et dans le pharynx des malades.

Le bacille de Loeffler a été trouvé en grande abondance à l'état pur dans la gorge de 7 malades observés par Farmakidis, ces 7 cas d'agranulocytose ont guéri.

Une septicémie à anaérobie a été observée par Pallez et Griffith Trace.

Dans quelques observations on a dépisté dans le sang non pas un microbe mais plusieurs.

Chez son malade Benhamou a décelé des staphylocoques dans les bulles cutanées et une association de bacilles de Pfeiffer et le micrococcus catarrhalis dans un épanchement pleural.

Signification de la septicémie.

La constatation éventuelle de microbes dans le sang, ainsi que l'intensité des phénomènes généraux ont de bonne heure étayé, l'hypothèse que

l'agranulocytose était une septicémie avec une formule sanguine anormale. D'autres, comme Schultz, admirent, à cause des phénomènes cliniques, la septicémie et, les hémocultures restant stériles, pensèrent qu'il s'agissait d'un germe inconnu dont l'action de déclencher la carence leucocytaire était spécifique. Quoi qu'il en soit en analysant un peu les phénomènes, on peut discuter d'abord la valeur de l'aspect clinique du malade et ensuite la valeur de la présence du microbe dans le sang.

1^o ASPECT CLINIQUE DU MALADE. — Cet aspect est bien celui d'une septicémie comme la typhoïde, la streptoccie, etc. Pourtant la cause de la maladie n'est pas cette septicémie ; et ceci devient évident quand on remarque la similitude absolue des cas d'agranulocytose pure et des cas d'agranulose toxique dans laquelle évidemment les microbes ne font pas tout.

Lorsqu'on voit après un traitement au novarsénobenzol ou après une intoxication *accidentelle de la fièvre* d'un haut degré, de l'altération de l'état général, et la formule sanguine caractéristique on ne peut plus affirmer sur ces signes l'existence de la septicémie originelle puisqu'on peut en observer dans des circonstances où le microbe ne joue pas le rôle de cause.

2^o VALEUR DE L'EXISTENCE DES MICROBES DANS LE SANG. — Pour Schultz, l'agranulocytose dans laquelle on décelait une cause n'en était pas une véritable.

Puis Turck, Achard, Bariéty et Desbucquois firent

observer que cette septicémie pouvait très bien n'être qu'un phénomène secondaire se développant avec la plus grande facilité sur un organisme débilité et conclurent qu'il n'y avait plus lieu de séparer, ces cas avec septicémie de la maladie de Schultz.

Pour d'autres auteurs Tempka, Tadeusz, Jedlicka la concordance est si étroite entre les deux qu'on est obligé de mettre la septicémie au premier plan et l'agranulocytose au second.

Toutes les observations étant connues on peut donner à la septicémie agranulocytaire quelques caractères précis :

a) *cette septicémie est tardive*, les cas interprétés comme étant des septicémies primitives avec agranulocytose secondaire ne sont pas probants, et on n'a jamais observé qu'un sujet ayant une septicémie simple prolongée avec formule sanguine presque normale, ait fait, secondairement à cette septicémie prouvée, une agranulocytose ;

b) *les microbes décelés sont très différents* ;

c) *la septicémie des agranulocytaires est d'une extrême intensité*. Les microbes sont d'une abondance extraordinaire dans les tissus criblant d'embolies les viscères et donnant sur les coupes des amas denses qu'oblitérent les vaisseaux. De plus, chose inhabituelle en clinique, on a pu voir des septicémies à plusieurs microbes différents ;

d) *la septicémie n'est pas nécessaire*. Dans une forte proportion du chiffre des observations on a vu la maladie évoluer sans qu'aucun microbe ait été à

un moment quelconque mis en évidence et ces cas avaient le même aspect, la même évolution que les autres. On peut objecter dans ce cas, qu'il s'agit d'un virus inconnu ;

e) la septicémie n'a jamais pu créer par l'expérience l'agranulocytose ;

f) le sérum agranulocytaire n'est pas bactéricide ;

g) les microbes peuvent être décelés dans les agranulocytoses toxiques ;

h) l'action de la radiothérapie Friedemann ayant obtenu quelques résultats heureux par cette méthode thérapeutique considère que ces faits s'opposent à la conception microbienne de la maladie.

L'existence d'accidents septiques chez les agranulocytaires si elle est indiscutable, n'est peut-être qu'un phénomène secondaire.

Pourtant, malgré cet ensemble de caractères qui paraissent enlever toute importance à la septicémie dans la genèse de la maladie, on est obligé de considérer que, en somme, il y a deux sortes d'agranulocytose : l'une survenant à la suite d'absorption de certains toxiques, l'autre spontanément. La seconde est presque toujours mortelle, la première, tout en étant grave, l'est beaucoup moins. D'autre part, le fait qu'on ne trouve pas toujours de microbes dans le sang, n'implique pas qu'ils ne soient pas en cause.

Formes cliniques.

A côté de l'agranulocytose pure type Schultz, de « l'angine agranulocytaire » de Friedemann ; Aubertin et R. Lévy ont fait place à des états un peu plus complexes. Ils ont élargi le cadre de l'affection primitive pour y faire entrer des cas pathologiques dans lesquels, à l'agranulocytose anatomique, s'ajoutent des troubles du système érythropoïétique, ou des altérations endothélio-plasmiques donnant lieu à des symptômes d'anémie ou à des hémorragies. Ils ont classé également dans ce chapitre des « états agranulocytaires » qu'ils ont créés, des affections réalisant le type clinique de la maladie de Schultz, mais où il existe à l'origine, soit une septicémie avérée, soit un état infectieux déclaré, ou une intoxication connue.

L'agranulocytose pure, seule admise par Schultz, a les symptômes précédents et forme évidemment une unité clinique très bien limitée et précise, si on laisse de côté les phénomènes microbiens.

Il existe cependant des cas, aussi rares que les cas purs, dans lesquels l'atteinte globulaire, tout en dominant sur les globules granuleux ne laisse pas intacts les autres éléments du sang. Cette atteinte

sanguine modifie un peu le tableau clinique et l'aspect du sang, mais laisse intacts les signes cardinaux, ainsi que l'évolution qui est exactement la même dans tous les cas.

Ainsi dans ce chapitre des formes cliniques hématologiques, passerons-nous en revue ces agranulocytoses complexes ou associées et cette étude nous montrera la ressemblance étrange qui unit certains cas d'agranulocytose complexe à d'autres maladies du sang.

I. — Les agranulocytoses avec anémie.

Dans les observations d'agranulocytose pure on trouve bien de façon constante une légère anémie, mais son taux ne descend pas au dessous de trois millions d'hématies.

Au contraire, dans les cas que nous citons, cette anémie est considérable, progressive rapidement, de sorte qu'on assiste, au cours de l'évolution, à une disparition à la fois des globules granuleux et des hématies, tous les autres éléments du sang restant intacts. Mais il faut signaler que dans la majorité des cas, la déglobulisation n'est pas, toutes proportions gardées, aussi rapide pour les leucocytes que pour les hématies. Les premiers disparaissent bien plus rapidement et les malades meurent non pas en anémiques mais en agranulocytaires, c'est-à-dire en infectés. La très courte durée de l'évolution est évidemment le fait non pas de l'anémie mais bien de l'agranulocytose.

On peut en citer les chiffres suivants à titre d'exemple :

Lauter.....	3.000.000
Bautz et Sadeck.....	2.600.000
Friedemann.....	2.500.000
Perrin	1.600.000
Lipinski et Artimowsker.....	1.300.000
Jacquelin, Célice et Langlois....	1.100.000
Bickel et Hirsch.....	700.000

Certains auteurs tels que Bickel, Janz, de Lavergne, Bénédicti, ont observé l'évolution d'une *anémie aplas-tique* marchant de pair avec l'agranulocytose.

L'aspect clinique de ces malades est assez spécial, La pâleur, l'asthénie, les souffles cardio-vasculaires créent un tableau nouveau assez éloigné au premier abord du tableau sobre et précis des cas purs, mais à l'examen, cet état anémique paraît bien être un phénomène surnuméraire n'influençant en rien la marche de la maladie.

Par ailleurs, ces sujets ne présentent pas d'hémorragies, aucun signe de purpura, le nombre des plaquettes est normal.

Sur les lames de sang on peut observer des déformations des hématies (anisocytose, poïkylocytose).

II. — Les agranulocytoses avec thrombopénie.

Il est très rare d'observer cette thrombopénie seule sans anémie. Celle-ci existe le plus souvent mais reste modérée par son taux globulaire et par l'intensité des

signes cliniques. Il y a alors une discordance avec le nombre des plaquettes qui est considérablement diminué.

David : 25.000.

Bouage et Filliol : 10.000 pour 3.000.000 d'hématies.

Pfab : absence complète de thrombocytes.

Dans ces cas, le phénomène frappant est l'hémorragie qui existe dans les téguments, dans les gencives, dans les viscères avec la même intensité que dans n'importe quel purpura. C'est dans ces cas que l'on peut observer un piqueté purpurique de la membrane pharyngo-buccale (obs. de Foeb) avec aspect scorbutique, hémorragique des gencives. Les suffusions sanguines trouvées à l'autopsie par Schultz deviennent ici cliniques. Le temps de saignement augmente, le temps de coagulation restant normal, et le signe du lacet est fréquemment positif.

III. — Agranulocytose avec anémie et syndrome hémorragique.

Ces cas sont très voisins des aleucies hémorragiques de Frank. Pourtant le phénomène primordial paraît bien être l'absence de leucocytes, les autres atteintes sanguines étant simplement associées. Il s'agit de nuances et d'interprétations, mais elles reposent sur des faits assez précis et malgré leur caractère non absolu il est permis de penser qu'elles gardent une certaine valeur.

Cependant, nous maintenons un doute sur la nature vraie de ces formes à triple syndrome sanguin car elles semblent bien proches de l'aleucie.

IV. — Agranulocytose avec modification du taux des leucocytes.

Normalement on voit dans l'agranulocytose les modifications hématologiques se faire dans le même sens, c'est-à-dire vers la diminution, pour les hématies et les plaquettes. Il y a en somme, à côté de la modification essentielle, la disparition des granulocytes, des modifications parallèles pour les autres globules.

Pour les leucocytes il n'en est pas de même. En effet, si on voit les choses en théorie on doit observer que le taux des monocytes et des lymphocytes reste, en nombre absolu, inchangé, alors que leur pourcentage seul varie, à mesure que l'appauvrissement en granulocytes se poursuit. L'agranulocytose est avant tout une sidération médullaire d'une brutalité extraordinaire qui respecte ou bien atteint globules rouges et plaquettes, elle est une insuffisance médullaire systématisée à une lignée de globules ou à plusieurs, et les éléments, qui normalement naissent hors de la moelle, doivent rester normaux dans leur nombre. Mais cette idée théorique ne reçoit aucune confirmation. Il est habituel au contraire de voir se développer des modifications très fortes parfois dans les globules de la série lymphoïde ou monocyttaire.

Nous nous bornerons à décrire les modifications du

nombre des monocytes, des lymphocytes et l'apparition de cellules jeunes, sans en chercher les raisons.

1^o *Modification du nombre des monocytes.* — En se basant sur les numérations sanguines chez les sujets normaux, on peut fixer le chiffre normal des monocytes entre 400 et 1.000 par millimètre cube.

Dans certaines observations d'agranulocytose ce chiffre a été augmenté. Gougerot, Barthelemy, Uhry (1.760), Aubertin (4.160), Simon (4.600). La plupart du temps il a été diminué. Schultz (234), Benhamou (220), Rastlin (120), Turk (45). Licht et Hartmann enfin ont signalé la disparition complète des monocytes ainsi que Robert et Kracke.

Dans 21 cas on trouve un chiffre normal. L'augmentation des monocytes est une anomalie remarquable.

Hueber y voit une réaction de défense contre le processus septique agranulocytaire.

2^o *Modification du nombre des lymphocytes.* — Le chiffre normal peut être fixé entre 600 et 1.200 par mmc. Il a été trouvé diminué dans 15 cas. Les chiffres variant de 440 à 100 et moins.

Quatorze fois il a été trouvé augmenté. On a trouvé jusqu'à 11.100 les augmentations aux environs de 2.000 étant les plus fréquentes. Dans 17 cas, il était conservé.

3^o *Apparition d'une réaction embryonnaire.* — Dans

des cas très rares, l'apparition de réaction embryonnaire a été signalée.

On voit apparaître des lymphoblastes dans le sang. Schultz 60 dans un cas, 48 dans l'autre. On a pu compter également des myéloblastes, on n'en connaît que trois observations.

Quoi qu'il en soit une chose est claire lorsque la modification par défaut ou excès évolue, elle s'aggrave dans le sens où elle s'était dirigée d'abord, ou bien s'améliore en suivant exactement l'aggravation ou l'amélioration de la polynucléose. En d'autres termes, le phénomène sanguin anormal connexe de l'agranulocytose a la même évolution que celle-ci.

Mais là encore, c'est cette dernière qui fait tout, crée l'évolution de la maladie et non pas ce phénomène anormal, manifestement secondaire.

4^o *Aspect des leucocytes non granuleux dans l'agranulocytose.* — Les lymphocytes et les monocytes ne paraissent pas intacts. Turck prétend que les lymphocytes sont augmentés de volume. Ils paraissent plus difficiles à colorer et leur noyau est pauvre en chromatine.

V. — Les hypogranulocytoses.

A la suite d'injection de novarsénobenzol on peut observer, comme accident de traitement, des agranulocytoses curables, qui présentent avec assez de constance le caractère d'avoir des signes cliniques et une

altération sanguine atténuée : aussi a-t-on parlé d'hypogranulocytose.

En dehors de cette étiologie toxique, on peut en observer qui paraissent primitives. Elles ont en somme l'aspect habituel de l'agranulocytose la plus grave, ne s'en distinguant que par la discrétion de la neutropénie. Le pronostic de ces cas reste sensiblement meilleur.

Probablement les observations sont plus fréquentes qu'on ne le pense : nombre d'angines nécrotiques, dites à fusospirilles, prendraient une signification différente si un examen du sang était fait de parti pris.

VI. — Agranulocytose par intoxication.

Pour fixer le tableau et les caractères de ces agranulocytoses toxiques on trouve la même difficulté que pour les agranulocytoses primitives à cause du petit nombre d'observations connues.

De même pour fixer les termes de son étiologie et les phases de sa pathogénie certaines questions sont sans réponse. Néanmoins deux groupes de faits sont indiscutables : ceux qui établissent le mode d'apparition des accidents et ceux qui créent l'aspect clinique de l'accident.

1^o *Circonstances d'apparition.*

a) LES CORPS TOXIQUES EN CAUSE. — *Les arsénobenzènes* sont de beaucoup les plus importants on les trouve à

l'origine des accidents dans 90 % des cas (novarsénobenzol par voie veineuse). Les accidents sont rarement précoces en général tardifs ; la question de la dose ne semble pas intervenir.

L'arsenic sous d'autres formes (arséniote de soude *per os*). Acétylarsan.

Le benzol. Le cas initial de Newter a presque la valeur d'une expérience.

Le bismuth d'une observation de Delpiano. La malade avait subi une série de novarsénobenzol sans incident, et elle fit son agranulocytose après une première injection de bismuth.

La crisalbine toxique associée (Bi novar.) (Bi + acétylarsan) (Hg + As).

Les agents physiques. L'observation de Miss Lowett est unique ; elle* a observé une agranulocytose avec angine chez un cancéreux ayant subi un traitement par les rayons X et le radium.

b) LA MALADIE VISÉE PAR LA THÉRAPEUTIQUE TOXIQUE.

— Les agranulocytoses toxiques ont presque toujours été observées au cours du traitement de la *syphilis*, si bien que pour les interpréter on a cherché si la maladie ne créait pas un terrain spécial permettant à l'action toxique de s'ancrer avec élection sur le tissu générateur des polynucléaires.

Les faits montrent d'abord que la *syphilis* n'est pas obligatoire. Si la *syphilis* est en cause, il ne s'agit pas d'une manifestation plus que d'une autre. On a signalé l'agranulocytose toxique au cours du traite-

ment de l'héredosyphilis, du chancre, au cours d'un traitement d'entretien à longue échéance longtemps après l'accident primaire.

La plupart du temps il s'agit d'un sujet robuste.

Cette agranulocytose se voit aussi bien chez l'homme que chez la femme et, apparaît à n'importe quel âge.

2° *Aspect clinique.*

Le premier point à mettre en évidence est la similitude clinique et hématologique de l'agranulocytose vraie et de l'agranulocytose toxique.

a) **PRODROMES.** — Quand ils existent ils sont de deux ordres.

α Toxiques (tels qu'érythèmes) ;

β) propres à l'agranulocytose : lassitude brusque, malaise général.

b) **MALADIE DÉCLARÉE.** — On retrouve les trois grands syndromes : infectieux, ulcéro-nécrotique et sanguin.

c) **EVOLUTION.** — Elle est identique, rapide, durant huit jours, se faisant en général vers la mort. Cependant le pronostic serait un peu moins sombre. On a essayé de baser un pronostic sur la présence de l'éosinophilie et sur le taux de la leucopénie et de la neutropénie.

Les formes frustes d'agranulocytose, mises en évidence par Aubertin et Lévy, qui les ont nommées

hypogranulocytoses, sont intéressantes parce que les statistiques leur attribuent 70 % de guérison.

Quoique cette forme d'agranulocytose toxique soit indiscutablement liée à l'absorption médicamenteuse, elle est très rare. Aussi, peut-on se demander si les sujets qui font ces accidents à la suite d'intoxication ne présentent pas un terrain particulier qui rende leur système myéloïde vulnérable.

Interprétation pathogénique et étiologique.

Deux questions se posent : établir le siège du trouble fonctionnel qui produit l'agranulocytose et déterminer le mode de déclenchement de ce trouble fonctionnel.

Le siège du trouble est indiscutablement la moelle osseuse.

Il ne faut pas confondre la neutropénie, symptôme ayant parfois une haute valeur diagnostique, mais sans conséquence clinique et agranulocytose.

Dans un autre ordre d'idée on a cherché si l'absence élective des polynucléaires était due à une absence de formation ou à leur destruction, après formation normale, dans le courant circulatoire. La chose est jugée : les images histologiques des viscères montrent bien l'agénésie d'origine médullaire. L'agranulocytose est en somme une paralysie médullaire partielle.

Pour la pathogénie de la maladie, on doit comme toujours considérer deux choses : l'agent pathogène et le terrain qui le reçoit. Or, il n'existe aucun fait clinique ou expérimental permettant d'exclure l'un des deux facteurs, ou de le subordonner à l'autre. Aussi, les théories données jusqu'à ce jour restent-elles en présence, nous allons les passer en revue.

I. — Théories de l'agranulocytose-infection.

1^o *Théorie de Schultz.*

Pour Schultz, il s'agit d'une maladie autonome dont les signes sont très purs : l'évolution vers la mort constante et la cause non décelable.

Puis il modifia son opinion en admettant l'existence de l'agranulocytose chez l'homme, ainsi que sa guérison. Mais il maintint son opinion sur l'étiologie.

2^o *Théorie de l'agent microbien.*

Zikowski, ayant isolé du sang de ses malades des streptocoques, considère que l'agranulocytose est une septicémie à streptocoque avec formule sanguine anormale.

Pour la détermination de cette formule sanguine si précise, Hueber, Frank et Schittenhelm concluent qu'il y aurait soit une sensibilité plus grande du système myélocytaire, soit simplement une différence dans la durée de la vie des hématies et des granulocytes.

3^o *Théorie de la prédisposition particulière.*

Pour Zadek, Kotter, David, Sternherg, l'agranulocytose est bien une septicémie, mais elle s'exerce sur des sujets dont la moelle a une réactivité anormale.

L'idée générale est la suivante : l'origine de l'infection ne dépend pas seulement de la présence d'un

agent infectieux, mais encore de la réunion de conditions obligatoires prédisposantes de caractère constitutionnel. Cette prédisposition serait la conséquence de certains états, du système myéloïde, du système lymphoïde et du système réticulo-endothélial.

Certains auteurs ont voulu faire jouer un rôle aux altérations dentaires, d'autres ont invoqué une insuffisance endocrinienne, il s'agit d'une cause individuelle et non pas d'une cause commune à tous les malades.

II. — *L'agranulocytose trouble idiopathique de la régulation myéloïde.*

Aucune des hypothèses précédentes n'ayant emporté la conviction. Certains auteurs et Friedemann en particulier, rejettent l'idée d'un germe causal. L'anémie aplastique n'est pas sans offrir avec l'agranulocytose certaines analogies : l'une et l'autre, elles ont une évolution inexorable et rapide.

Pour eux la cause de l'agranulocytose serait dans une lésion endocrinienne ou nerveuse, bref dans un des systèmes régulateurs de la leucopoïèse.

Friedemann met en évidence que l'agranulocytose guérit et s'améliore sous l'influence du traitement par les rayons X et que cette action heureuse n'est en accord qu'avec l'hypothèse du trouble régulateur.

Mais on ne sait presque rien sur ces systèmes régulateurs et cette opinion ne peut avoir que la valeur d'une hypothèse.

Evolution clinique.

Pour Schultz, l'évolution vers la mort était un fait constant. Il revient d'ailleurs plus tard sur son opinion primitive.

En analysant les observations, on découvre que l'évolution de l'agranulocytose est assez complexe. Elle peut présenter certaines modalités dont l'étude est d'un haut intérêt. L'une des plus curieuses, mais des plus rares est la transformation de l'agranulocytose en leucémie.

On classera ainsi les observations : cas ayant évolué vers la mort, vers la guérison ou vers une transformation.

I. — Evolution vers la mort.

Elle est habituelle, presque obligatoire, 90 % pour Aubertin et Lévy, 80 % pour Hueber. Il y a sidération de l'organisme, d'emblée réalisée, aboutissant à une défaite rapide, sans que la moindre réaction de défense (adénopathie, suppuration) ne s'ébauche.

Dans la statistique de Hueber, portant sur 58 cas, on trouve :

- 27 % des cas morts dans les quatre premiers jours.
- 48 % des cas morts dans la première semaine.
- 38 % des cas morts dans la deuxième semaine.
- 14 % des cas ont vécu plus de deux semaines.

On a vu des cas durant cinq semaines, sept semaines, plusieurs mois, mais ces cas peuvent être considérés comme des anomalies.

Parfois cependant les phénomènes sanguins et la nécrose des muqueuses qui sont le témoin de la sidération médullaire paraissent indépendants des phénomènes infectieux qui évolueront inexorablement, malgré une augmentation notable de polynucléaires grâce à des transfusions ou autres thérapeutiques.

La septicémie tue le malade que l'agranulocytose voudrait épargner.

II. — Evolution vers la guérison.

Elle est si rare qu'il est permis de la considérer comme une anomalie.

En étudiant les observations on peut envisager dans cette guérison plusieurs points particuliers ; les phénomènes de la guérison vraie, l'évolution par étape et les fausses guérisons, les signes sur lesquels se basent le pronostic.

1° *Les phénomènes de la guérison.*

L'évolution favorable se dessine au bout de huit à quinze jours. A ce moment, la leucopénie ne progresse plus, le taux des leucocytes remonte, les poly-

nucléaires réapparaissent, l'anémie voit également diminuer son taux ; les ulcérations ne s'étendent plus et se réparent.

Les modifications du sang se traduisent par une leucocytose qu'il gardera assez considérable pendant plusieurs semaines.

Ces globules sont surtout des polynucléaires et des myélocytes.

C'est sur ces modifications du sang surtout que semblera se baser le pronostic favorable de la maladie.

Mais nous l'avons vu malgré la réaction de la moelle, la septicémie n'est pas arrêtée, malgré l'arrêt de l'agranulocytose.

Cependant on peut voir guérir des sujets qui n'ont jamais présenté cette réaction myéloïde.

2^o Evolution par étapes.

Ces cas sont rares. Le sujet ayant paru guérir de sa première attaque, fait quelque temps après, même lorsque sa formule sanguine était revenue à son état normal, une deuxième atteinte mortelle.

L'intervalle libre pendant lequel le retour à la santé peut être complet, est de durée variable (1 mois, 2 mois, 6 mois, 2 ans).

On a même signalé la guérison de la deuxième atteinte, la troisième apparaissant plus tard mortelle.

Ainsi quand une agranulocytose paraîtra s'améliorer et même lorsque la guérison se dessinera on devra toujours garder un doute et penser qu'il peut s'agir d'une fausse guérison.

3^o *Le pronostic de l'agranulocytose.*

a) **TAUX DE LA LEUCOPÉNIE** : de peu de secours, de même que celui de la *neutropénie*. On voit guérir des malades ayant des taux globulaires infimes ;

b) **ÉOSINOPHILIE** : il faut constater que tous les malades ayant conservé dans leur sang quelques éosinophiles, ou bien ont guéri, ou bien ont vu leur maladie se prolonger. Quand la guérison se dessine cette éosinophilie augmente rapidement.

Mais une erreur serait de croire à la haute valeur pronostique de ce signe qui ne représente guère qu'un indice, infidèle comme tous les indices ;

c) **LE PROCESSUS NÉCROTIQUE** : sur 5 cas étudiés par Hutcheson 2 ont guéri, ceux-là seuls n'avaient pas de nécrose laryngée. Peut-être y a-t-il là un signe précieux, le diagnostic de tels cas devient difficile.

III. — **Evolution vers une transformation.**

On a rapporté quelques observations curieuses dans lesquelles l'évolution de l'agranulocytose a été tout à fait imprévue. A la sidération médullaire initiale on vit succéder une réaction myéloïde de guérison, réaction sans mesure, s'exagérant et prenant le caractère envahissant et anarchique propre aux leucémies (Schaefer, Clerc).

C'est une leucémie aiguë à marche rapide.

Selon une observation de Janz, l'agranulocytose ayant paru guérir a laissé la place à une anémie pernicieuse à marche rapide.

Anatomie pathologique.

Sans entrer dans les détails qu'on trouvera exposés dans l'article de Hueber, on peut décrire ainsi les lésions :

I. — Moelle osseuse.

Tous les examens concordent. La plupart du temps la moelle est blanche, pâle, mais ne présente pas de caractères macroscopiques bien définis.

Au microscope, ce qui frappe c'est la pauvreté en cellules, elle paraît déshabitée. Les altérations portent surtout sur le système granulocytaire. Les myéloblastes, les myélocytes, les polynucléaires adultes et jeunes sont absents.

Jamais on n'observe le syndrome de la métaplasie leucémique. Il y a également une altération du côté des hématies et des cellules de la série érythrocytaire,

Les mégacaryocytes sont normaux de nombre et d'aspect.

II. — Les ulcérations.

Nous les étudierons plus tard à propos des manifestations stomatologiques de l'agranulocytose.

III. — Les viscères.

Ils ont un caractère commun : l'absence de lésion élective sur l'un d'entre eux, et d'atteinte caractérisée. Tous sont lésés mais au même titre, de la même manière, comme par le même processus toxique ou infectieux.

1^o *Le foie* : augmenté de volume dans de faibles proportions.

Pâle et grasseux à la coupe dans quelques cas.

Au point de vue histologique : stéatose cellulaire plus ou moins marquée prédominant à la périphérie du lobule.

On a noté des infarctus, embolies capillaires bactériennes, l'absence de polynucléaires.

2^o *La rate* : dans les observations de Schultz, elle était normale, dans d'autres elle est augmentée de volume, offrant l'aspect de la grosse rate des septicémies. Microscopiquement, les follicules sont absolument normaux ; à noter la présence de nombreuses cellules à gros noyau, analogues à celles que l'on trouve dans la moelle osseuse, mais là non plus aucun aspect de métaplasie leucémique.

3^o *Les ganglions* : dans la règle, suivant Schultz, ils sont intacts. Cependant leur hypertrophie et leur suppuration ont été parfois notées ;

4^o *Les reins* : lorsque les lésions existent ce sont des lésions discrètes de néphrite parenchymateuse ;

5^o *Le tube digestif* : parfois le siège d'ulcérations

nécrotiques de même nature que celles que l'on trouve dans la cavité buccale, elles se rencontrent de préférence sur l'iléon ;

6° *Les poumons* : peuvent présenter soit une hypos-tase banale, soit des foyers de broncho-pneumonie uni ou bilatéraux.

Baltzer rapporte que, chez une malade, il y avait des lésions nécrotiques de la plèvre.

En résumé, la caractéristique essentielle, anatomo-pathologique, consiste dans la carence du système granulocytaire qui ne peut pourvoir à la défense de l'organisme.

Traitement et thérapeutique de l'agranulocytose.

On peut hésiter à écrire ces mots à propos de l'agranulocytose puisque nous avons montré longuement le caractère de gravité tout particulier que présente la maladie.

Divers moyens ont été employés par les médecins, ils sont nombreux et disparates et peuvent, à notre sens se classer en deux groupes suivant l'idée qui a présidé à leur application.

Certains auteurs ont cherché à lutter contre l'agent infectieux connu ou non.

D'autres ayant émis un doute sur la valeur de ces microbes, ont cherché à fournir simplement au malade ce qui lui manquait : des leucocytes.

Donc deux méthodes :

I. Méthodes basées sur l'étiologie.

II. Méthode empirique, la réaction leucogène artificielle.

I. — Méthodes basées sur l'étiologie.

Dans cette lutte contre les agents infectieux qui paraissent en cause tous les antiseptiques ont été employés.

a) LES ANTISEPTIQUES MÉDICAMENTEUX.

Friedemann a employé l'arsenic, von Domarus le néosalvarsan presque tous les cas observés ensuite ont été traités par ce médicament seul ou associé à d'autres. On ne trouve aucun succès incontestable. Mais il ne faut pas perdre de vue que les arsénobenzènes sont des armes à double tranchant susceptibles d'agir favorablement sur une agranulocytose au début, mais aussi de provoquer ou d'exacerber une agranulocytose latente.

Lauter essaya l'action de l'omnadin ; divers auteurs allemands le solganal, la néosphénamine, le 220 soluble, le mercurochrome, l'acridine, la tripaflavine. Pour Challier, toutes ces tentatives ont échoué. Pour Sabrazès et Saric de bons résultats ont été obtenus et ces moyens d'action varient avec les cas. Pour lui également l'adrénaline est à conseiller soit en injection sous-cutanée, soit prise par la bouche sous forme de gouttes sur du sucre ou dans un peu d'eau.

b) LES SÉRUMS.

Pour Zikowsky, l'agranulocytose est une septicémie à streptocoque ; il traite ses malades par des injections de sérum antistrepto polyvalent.

Zikowsky (*Zur Frage der Agranulozitose. Wiener Klin. Woche.*, 1927 : Femme de 42 ans, soignée pour otite moyenne. Elle fait une poussée brusque d'agranulocytose, le taux des granulocytes étant tombé à

zéro. Mais dans l'hémoculture on trouve du streptococcus mucosus.

Elle est soignée par transfusion + sérum antistreptococcique. On obtient ainsi une amélioration progressive. Un mois plus tard, la malade est très améliorée, son taux de polynucléaires neutrophiles était remonté à 55 %.

Dans la diphtérie, l'angine pseudo-membraneuse se double-t-elle de streptococcie et d'un processus gangréneux, on recourra à des injections de sérum antistreptococcique de Vincent à la sérothérapie antidiphtérique et au sérum antigangréneux.

L'association fusospirillaire de Vincent indique l'opportunité d'applications locales de novarsénobenzol.

Outre le streptocoque comme cause de septicémie on peut d'abord trouver toutes les espèces de strepto (hémolytique viridens).

On peut découvrir également du colibacille des salmonelloses, des germes anaérobies du type B. Perfringens.

On aura recours aux différents sérums : antistreptococcique de Vincent, anticolibacillaire, antigangréneux. On pourra également les associer.

II. — Méthode empirique.

La réaction leucogène artificielle.

Quatre moyens sont à la disposition du médecin : les injections leucogènes, hépatothérapie, la radiothérapie, la transfusion.

a) LES INJECTIONS LEUCOGÈNES.

Reznikoff a dans 3 cas essayé les *nucléo-protéides*.

Parmi les agents qui s'adressent à la granulocytogénèse nous rappellerons les métaux colloïdaux, le nucléinate de soude et dans la même série, un dérivé de l'acide nucléinique introduit dans la thérapeutique par Doan, Jackson le *nucléotide de Pentose* dénommé nucléotide K⁹⁶. Contrairement au nucléinate de soude qui est d'abord leucogène, les nucléotides sont leucocytosiques d'emblée. Jackson, Parker, Rinehart, et Taylor injectent par voie veineuse tous les jours pendant quatre jours une solution de 0 gr. 7 de nucléotide dans 100 gr. de solution physiologique de NaCl puis, par voie musculaire tous les jours à la dose de 0 gr. 70 de nucléotide dans 10 cmc. d'eau distillée. Ce remède est bien supporté et ne suscite qu'une intolérance légère. Les auteurs ont obtenu des résultats encourageants.

Les injections de *sulfate d'adénine* ont été conseillées.

Reznikoff (*Journ of. clin. investig.*, janv. 1933 : L'auteur a traité 15 cas d'agranulocytose non compliqués par le sulfate d'adénine et a pu obtenir une guérison dans 11 cas.

On injecte tiède dans les veines trois fois par jour 1 gr. de sulfate d'adénine bouilli dans 35 à 40 cmc. d'une solution saline pendant trois jours de suite.

L'abcès de fixation n'est pas recommandable.

La pyothérapie à base de pus d'abcès de fixation ne semble pas contre-indiquée.

b) L'HÉPATOTHÉRAPIE.

L'injection d'extrait hépatique compte à son actif plusieurs guérisons. Les extraits de foie convenablement préparés contiennent une hormone qui se révèle anti-infectieuse et anti-toxique.

Plum (*Ugeskrift for Laeger*, Copenhague, 8 févr. 1934) : l'auteur nous cite un cas traité par eux ainsi : Pendant cinq jours le malade reçut dans les veines 90 cmc. d'extrait de foie et 60 cmc. de pentnucléotide. Après une grosse amélioration se traduisant par une augmentation constante du nombre des granulocytes, il y eut une rapide aggravation et une issue fatale. L'auteur pense que le traitement aurait dû être continué après l'augmentation des granulocytes.

Eoran Steaff et Trimmer (*Journ. of Amer. Med. Assoc.*) : chez 5 malades atteints d'agranulocytose les auteurs ont obtenu grâce à l'extrait de foie en injection et en ingestion, des rémissions importantes. Un des malades est mort au cours d'une pneumonie lobaire ayant amené une rechute de la granulopénie. Les quatre autres malades restent cliniquement et hématologiquement en bon état.

Béliard, Azerad, Kritchewski (Soc. de stomatologie de Paris, 6 janv. 1934) : dans deux cas d'hypogranulocytose post-arsénicale les auteurs obtiennent de bons résultats par la méthode de Whipple.

Corelli F. (*Clin. méd. de l'Univ. R. de Rome*) Haematolo, 1934, t. XV, sur l'étiologie et le traitement de l'agranulocytose :

L'auteur cite un cas d'angine agranulocytaire avec bactériémie streptococcique ; traité par le foie à haute dose elle guérit rapidement.

L'action des extraits hépatiques dans l'agranulocytose s'expliquerait surtout par l'activité de dérivés de l'acide nucléinique (adénosine, acide adénilique) qu'ils contiennent.

c) LA RADIOTHÉRAPIE.

Friedemann le premier a étudié la chose avec soin. Il observe que cette simple irradiation des os longs amène dans les heures qui suivent, par conséquent avec une remarquable rapidité, un soulagement du sujet et l'apparition dans le sang de globules jeunes de la série médullaire.

Observation R. Leuchtenberger. Agranulocytose et son traitement (*Therap. des Geheunwart*, avril 1930) : radiothérapie du squelette à dose d'excitation (1/20 de la dose d'érythème), Friedmann dans 3 cas a pu constater une augmentation passagère des leucocytes et en particulier des polynucléaires. Leuchtenberger a observé des phénomènes analogues. Mais d'autres auteurs tels que Aubertin et Lévy, Schultz n'ont pu obtenir le même résultat.

Observation Taussig et Schwebelen (*Journ. of amer. med. ass.*, déc. 1931) : présentent 4 cas d'agranulocytose dont deux ont vu l'angine précédée par la diminution du nombre des granulocytes.

Pour le traitement les auteurs préférèrent les irra-

diations des os longs avec les Rayons X à petites doses.

On peut adjoindre à ce traitement des transfusions et les résultats sont riches en promesse.

Observation Benjamin et Biedermann (*Journal of amer. med. assoc.*, 21 juillet 1934) : les auteurs rapportent un cas d'agranulocytose après une histoire grippale. Ils l'ont traité par un traitement radiothérapique à haut voltage. L'amélioration fut rapide et définitive.

Malgré ces observations favorables à la radiothérapie, il y a, malgré tout quelques discordances entre ces effets, les uns sont heureux, les autres nuls, peut-être s'agit-il de cas différents; on peut dire cependant que dans l'ensemble, ce traitement est assez utile.

d) LA TRANSFUSION.

Ce dernier procédé a lui aussi une certaine valeur : son indication est au moins logique mais là encore on trouve des faits dissemblables. Pour les uns, la transfusion n'a aucune action sur le trouble sanguin. Pour d'autres, et ce fait nous paraît indiscutable, le nombre des hématies augmente, les hématies granuleuses apparaissent, les lymphocytes et les monocytes, mais surtout les neutrophiles augmentent.

D'autres auteurs ont essayé de mettre en œuvre plusieurs méthodes à la fois. C'est ce que nous avons noté plus haut dans un cas de Zikowsky qui soigne sa malade par des transfusions et du sérum antistrep-

tococcique et obtient une amélioration progressive mais définitive.

Jean Braillon (*Le Sang*, 1924, tome I, p. 352) : l'auteur rapporte un cas de tuberculose pulmonaire traité par 9 piqûres de crisalbine. Après la dernière piqûre, apparition d'une angine agranulocytaire caractéristique.

Un premier traitement par 5 cmc. d'extrait médullaire ne donne rien. A la suite de deux transfusions 200 à 300 cmc. l'angine cesse, disparaît, la leucopénie diminue, les polynucléaires neutrophiles réapparaissent, le sang redevient presque normal.

Malheureusement, les phénomènes pulmonaires s'aggravent, une anémie progressive s'installe. Une nouvelle série de crisalbine est faite sans amener de nouvelles poussées d'agranulocytose.

Jean Braillon, *Le Sang*, 1935, tome II, agranulocytose grave par amidopyrine, guérison rapide : J. Braillon rapporte un cas d'agranulocytose grave survenu chez une femme qui avait pris une assez forte dose d'antipyrine. Il fut pratiqué chez elle une transfusion de 200 cmc. de sang. La guérison fut rapide.

*
* *

Comme dans les anémies pernicieuses, il y a dans l'agranulocytose des moelles qui réagissent aisément soit à la radiothérapie, soit à la transfusion ; d'autres au contraire, qui sont épuisées et sur lesquelles toute tentative régénératrice reste inefficace.

De plus, il y a cette dissociation entre l'agranulocytose et la septicémie qu'elle déclanche vraisemblablement. On peut espérer agir, si la moelle le permet, sur la première, mais qui pourra affirmer avoir agi sur une septicémie streptococcique ou autre d'une façon indiscutable et manifeste.

Stomatites agranulocytaires.

Généralités.

Après cette courte étude sur l'agranulocytose nous avons pu nous rendre compte de la gravité de la maladie. Le diagnostic est parfois difficile à faire au début. Or, comme les accidents buccopharyngés sont un des premiers symptômes de la maladie, allons-nous les étudier assez en détail. Leur polymorphisme est extrême aussi pourrons-nous les considérer comme le signal d'alarme qui avertira le médecin spécialiste et l'invitera par un examen de sang à établir un diagnostic précoce.

Les lésions buccopharyngées apparaissent presque toujours, mais leur coexistence est loin d'être fréquente. Les lésions siègent par ordre décroissant sur les amygdales, le pharynx, le larynx et ses annexes, le voile, les gencives, la langue, les lèvres, la muqueuse jugale. Au niveau de la langue, les lésions prédominent à la base s'étendant parfois au plancher de la bouche où elles peuvent simuler l'aspect anatomique des lésions de l'angine de Ludwig ; sur les gencives, elles prédominent à la mâchoire inférieure au voisinage des incisives ; au niveau du larynx, elles inté-

ressent l'épiglotte parfois partiellement détruite et les replis glosso et aryténo-épiglottiques.

Pathogénie.

En présence d'une agranulocytose on a pu se demander si la stomatite était la cause ou la conséquence de la granulocytopénie.

Pour certains auteurs, la leucopénie a été la conséquence des accidents buccaux. Dans certains cas l'agranulocytose se développe au cours d'infections localisées avec suppurations : otite moyenne, abcès de l'amygdale, suppuration rénale, *abcès dentaire*.

En 1929, Schultz écrivait : « L'extraction d'une dent semble même être à l'origine de l'affection dans certains cas, ou en constituer la cause déclanchante. » Fitzhugh et Comroe dans leur *Etude de 18 cas d'angine agranulocytaire ou leucopénie pernicieuse*, signalent aussi que « l'angine s'était développée immédiatement après une extraction dentaire chez 4 malades ». Cette extraction ne saurait agir que comme favorisant la décharge de microbes ou de toxines dans l'organisme. « La présence de pus au stade initial de ces états, permet d'éliminer, en raison de l'évidente incompatibilité, la préexistence de l'agranulocytose qui apparaît bien plutôt comme une complication directe » (Aubertin).

Ce processus nécrotique n'est pas le propre de l'agranulocytose, on le retrouve en maintes autres dysplasies sanguines, essentiellement dans les leucémies. La stomatite a besoin pour se développer d'un

terrain propice préparé par une perturbation quelconque du milieu buccal. Alors que chez le sujet normal, on voit une tentative de limitation, une réaction de défense, manifeste en général, ébauchée dans certains cas, une installation de la phagocytose se produire ; ici dans l'agranulocytose rien de tel. Les polynucléaires sont absents et les microbes, qu'ils n'endiguent plus, inondent les tissus sous-jacents à l'ulcération à peine combattus par quelques cellules mononuclées, lymphocytes ou plasmocytes.

Le fléchissement intense de la défense leucocytaire permet l'évolution du processus infectieux que l'afflux des polynucléaires rend normalement impossible ou circonscrit tout au moins rapidement.

Les stomatites.

La bouche participe à l'inflammation nécrotique des muqueuses en général, mais peut en être le seul siège.

Les stomatites agranulocytaires peuvent affecter des formes aussi nombreuses que variées. Une même stomatite peut être successivement érythémateuse, exsudative, ulcéreuse, d'aspect pseudo-membraneuse ou bien ulcéreuse extensive avec aspect sphacélique. L'évolution peut s'arrêter à l'un des stades ou les franchir d'emblée.

Ces lésions de stomatite apparaissent rarement seuls, le plus souvent elles sont accompagnées d'une angine.

PREMIER STADE.

Le premier signe subjectif est la gêne à la mastication avec un gonflement anormal et un peu douloureux des gencives.

A l'ouverture de la bouche, les gencives sont rouges, tuméfiées et saignant assez facilement. La tuméfaction peut être assez importante, et parfois, la gencive décollée recouvre presque entièrement les dents. La couleur peut aller du rouge pâle au violet foncé. Les septa interdentaires sont violacés, ecchymotiques et fongueux. Toute la muqueuse peut être intéressée et par place il peut se faire de petites suffusions hémorragiques ; il se forme parfois même des caillots. Les gingivorragies sont fréquentes et se renouvellent au moindre contact.

Le voile du palais peut être intéressé, œdématié, violacé, parfois d'aspect phlegmoneux. Les gencives se décollent de plus en plus, mettant à nu le collet des dents ; les ligaments sont atteints, les dents deviennent mobiles.

Les douleurs dentaires sont assez fréquentes, soit à ce stade, soit précédant l'affection, et ont souvent nécessité de multiples extractions.

DEUXIÈME STADE.

Les lésions deviennent *pseudomembraneuses*. Elles sont alors diffuses, envahissant les joues, la langue, prédominant au pourtour des dents, surtout des incisives inférieures.

La gencive est d'abord recouverte par un *exsudat épais* puis par un *dépôt putrilagineux*, blanc jaunâtre, surtout marqué au niveau des racines cariées, des culs-de-sac, pouvant préexister au niveau du capuchon muqueux de la dent de sagesse inférieure.

Au-dessous de ce dépôt, *l'ulcération* va se former, d'abord multiple, punctiforme ; puis chaque élément a tendance à l'envahissement pour son propre compte. On l'aperçoit alors sous le dépôt ; elle est de siège et de forme variables : verticale et allongée au niveau des dents, elle est plus arrondie à la face interne des joues, à bords déchiquetés, œdématiés, irréguliers. Le plus souvent elle s'étale en feuillet de livre sur les gencives, les joues, les lèvres.

L'haleine est alors extrêmement fétide, putride, la salivation abondante, les douleurs vives, exaspérées par tous les mouvements de déglutition, de mastication. La parole est faible, nasonnée. La bouche s'ouvre mal, une salive sanieuse s'écoule aux commissures labiales. La langue est sèche recouverte d'un enduit blanchâtre. Le palais également peut être recouvert d'un dépôt fuligineux.

DERNIER STADE.

La stomatite devient ulcéro-nécrotique, ou même franchement nécrotique. Le sphacèle envahit d'abord la gencive qui devient brunâtre et indolore, la nécrose siège principalement au maxillaire inférieur. Les dents sont très recouvertes et mobiles à l'excès.

Parfois la nécrose peut envahir d'emblée les joues, laissant intactes les gencives, simulant le noma.

La nécrose peut être extrêmement envahissante phagédénique, elle peut même entamer le tissu osseux sous-jacent.

Ces ulcérations peuvent se greffer sur des plaies préexistantes intra ou extra buccales. Les adénopathies quand elles existent sont toujours modestes, peu douloureuses, les ganglions restent isolés les uns des autres et surtout ne suppurent jamais.

Toutes ces manifestations peuvent se rencontrer soit isolées, soit associées. Elles peuvent s'arrêter à un des stades décrits ci-dessus ou bien d'emblée apparaître comme ulcéro-nécrotiques ou nécrotiques. Bien que très profondes ces ulcérations s'accompagnent rarement d'hémorragie.

Mais il faut insister sur un point : c'est que la stomatite ne suffit pas à elle seule à expliquer l'état toxi-infectieux. Son allure générale est celle d'une stomatite grave, mais d'autres infections ou intoxications pourraient donner le même tableau local.

Quoi qu'il en soit, l'importance de ces manifestations buccales et de tout premier plan car elles permettront au spécialiste averti d'apporter une confirmation à un diagnostic hésitant et l'autoriseront à une thérapeutique définie.

Diagnostic des stomatites.

L'allure infectieuse de la maladie peut au premier abord être mise sur le compte d'une affection locale

à retentissement général marqué. Le diagnostic est alors hésitant.

Au début, toutes les erreurs sont permises, qu'il s'agisse de lésions de gingivite tartrique, d'ulcérations mécaniques de la langue, de stomatite due à l'évolution de dents de sagesse, mais par la suite, on rapporte assez rapidement les lésions à leur véritable cause. Cependant certains débuts d'agranulocytose ont pu faire penser à une péricoronarite avec fièvre, adénopathie et trismus.

Il peut être difficile de distinguer l'agranulocytose du *scorbut* ou de la *maladie de Barlow*.

Au début du scorbut, les gencives sont dures, oedématiées, violacées, saignant au moindre contact ; puis elles se ramollissent, saignent spontanément, deviennent fongueuses et énormes, recouvrant les dents. Bientôt des ulcérations se constituent et font disparaître les septa interdentaires. Les douleurs sont variables, l'haleine fétide, la salivation abondante et l'adénopathie marquée.

Dans l'agranulocytose tous ces signes peuvent aussi être observés ; mais dans le scorbut, il s'y ajoute un purpura intense, des épistaxis, des douleurs lombaires et des hémorragies intra-musculaires effaçant tous les méplats. Des douleurs articulaires peuvent survenir et même des fractures et cela surtout chez l'enfant.

Mais ces signes associés sont, eux aussi, fort inconstants et seule la lame de sang permettra de trancher la question.

L'observateur peut rester très hésitant entre la forme gangréneuse de stomatite agranulocytaire et le *noma*. Ce dernier, surtout, fréquent chez l'enfant débilité, est caractérisé par une nécrose buccale extensive avec transformation putride et gravité de l'état général. Il débute au niveau de la joue par une tuméfaction unilatérale. Celle-ci se recouvre de phytènes brunâtres qui cachent une ulcération s'étendant très rapidement en surface et en profondeur et ne tardant pas à former escarre.

Là, encore, l'examen hématologique permettra de poser le diagnostic.

Il est encore nécessaire d'envisager la possibilité d'une angine de Ludwig, dans le cas où le plancher de la bouche est envahi par une infiltration profonde. Parfois la similitude a pu être étonnante, mais la formule leucocytaire a toujours pu renseigner le praticien.

Enfin, il pourra être difficile de distinguer une agranulocytose d'une de ces formes septicémiques de stomatites, décrites par Gérard Maurel, survenant à la suite d'extractions multiples.

DIAGNOSTIC AVEC LES STOMATITES TOXIQUES.

Les stomatites toxiques d'origine médicamenteuses sont très fréquentes et peuvent réaliser toutes les formes de stomatites agranulocytaires.

L'intérêt primordial réside surtout en ce fait que les intoxications médicamenteuses sont souvent à l'origine des syndromes agranulocytaires.

Stomatite bismuthique. — La véritable est précédée d'une phase d'imprégnation de la gencive et de la muqueuse buccale, se traduisant par un liséré gingival caractéristique, un tatouage labial et jugal, une coloration bleuâtre uniforme de la langue et des stries verticales dans le sillon gingivo-jugal inférieur.

Le début le plus habituel de cette stomatite se fait par gingivite médiane inférieure. Ensuite apparaissent des ulcérations superficielles sur les zones pigmentées, recouvertes d'un enduit blanc crémeux dont le peu d'adhérence le distingue de la fausse membrane.

Les signes fonctionnels et généraux se trouvent réduits à peu de chose ; la salivation est peu abondante, l'haleine peu fétide, les douleurs à peine marquées. Pourtant, quelques hématuries, rares il est vrai, peuvent survenir.

Les formes graves sont rares et ne s'accompagnent pas de signes généraux intenses, ce qui permet assez aisément de faire la différence entre les stomatites simples et celles se compliquant d'agranulocytose.

Stomatite mercurielle. — Avant l'apparition de la stomatite, formation d'un liséré gingival caractéristique. Les ulcérations seront assez vastes, à début très postérieur, rétromolaire ou bien occupant le voile ou la langue.

Plus fréquemment que dans l'agranulocytose, nous trouvons une nécrose pouvant atteindre l'os et donner des séquestres.

Les ganglions sont gros, bilatéraux, douloureux. La salive est abondante et tache l'or.

Stomatites arsénicales. — D'abord érythémateuses, puis ulcéreuses extensives, s'accompagnant d'adénopathie, elles deviennent nécrosantes, mais la nécrose est de peu de profondeur ; par contre, l'extension peut être assez marquée. La stomatite arsenicale chronique avec son liséré gingival blanc ne pourra pas prêter à confusion.

Stomatite aurique. — Elle débute par un érythème muqueux à prédominance sublinguale et déjà douloureux à ce stade.

Puis une gingivite exfoliatrice se forme et va bientôt devenir ulcéreuse. Elle siège d'emblée à la langue, aux gencives, aux joues.

Dans les formes graves, les ulcérations prennent un développement énorme ; elles sont profondes, étendues, gagnant les tonsilles et les parties voisines, pouvant par surinfection secondaire se transformer en une ulcéro-nécrose type noma

Cette stomatite aurique est importante à connaître, car elle peut, dans sa forme banale, précéder une agranulocytose.

En règle générale, le diagnostic étiologique est facilité par la notion d'antécédents thérapeutiques. Seul l'état de gravité de la stomatite pourra faire penser à un syndrome agranulocytaire.

Quelle que soit l'origine infectieuse, sanguine ou toxique des lésions, les stomatites vont cliniquement

se présenter sous un aspect analogue, passant par les mêmes stades, aboutissant à un même terme. Il ne faut donc pas trop compter sur les signes locaux pour établir un diagnostic. Mais l'anamnèse, l'interrogatoire et l'examen minutieux du malade, complétés par les résultats d'une numération leucocytaire, permettront de les différencier.

Enfin, un des gros intérêts d'un diagnostic de certitude est de pouvoir, par cela même, envisager un pronostic malheureusement des plus sévères.

Anatomie pathologique et traitement.

Ce qui caractérise l'agranulocytose au point de vue anatomo-pathologique, c'est la diffusion des lésions ulcéro-nécrotiques, ainsi que les lésions de la moelle osseuse associées aux modifications pathologiques des autres viscères.

Nous nous bornerons ici à l'anatomie pathologique des lésions buccales.

Nous avons déjà décrit ces lésions de stomatite, nous ne retiendrons ici que quelques notions micrographiques.

Les ulcérations nécrotiques apparaissent ainsi : l'épithélium est abrasé, la sous-muqueuse souvent détruite. Sous la zone de nécrose, on trouve une infiltration très abondante de bactéries et de cellules : lymphocytes et plasmocytes. Jamais il n'y a de polynucléaires, ou tout au moins sont-ils exceptionnels. Les vaisseaux sont thrombosés, souvent partiellement, et infiltrés de cellules rondes. Il existe quelques petites suffusions hémorragiques. Dans les vaisseaux on note également l'absence de polynucléaires.

En résumé, quel que soit le stade des lésions bucco-pharyngées, jamais il n'y a de réaction de défense ; le

processus aboutit ainsi facilement à la nécrose, avec infiltration microbienne, sans suppuration, sans polynuécléaires, sans phagocytose.

Traitement.

Au point de vue traitement de la stomatite, il sera d'abord prophylactique, le stomatologiste devra s'inquiéter de l'état général et ne pas intervenir chez des patients anergiques, sauf en cas de nécessité absolue ; de même l'hygiène buccale devra être son souci principal afin d'éviter toute stomatite, aussi bien d'ordre général que médicamenteuse ; d'où l'intérêt pour le médecin de médecine générale de faire des examens de bouche prophylactiques chez ses malades.

Le traitement devra tout d'abord s'adresser à la septicité buccale : après ablation des dépôts tartriques, on prescrira de grands lavages de bouche au bœck avec des solutions étendues d'eau oxygénée additionnées de borate de soude, alternant avec des bains de bouche chloralés ou phéniqués. Dans les formes ulcéro-membraneuses, l'écouvillonnage léger des ulcérations au borate de soude est à recommander. Contre l'association fuso-spirillaire, outre l'emploi de pâtes dentifrices appropriées, l'attouchement des lésions au bleu de méthylène (contre les microbes superficiels), et surtout au novarsenobenzol en collutoire glyciné résorciné (actif à toute profondeur) donne de notables améliorations.

L'injection de novarsenobenzol dans les veines est

une arme à double tranchant. Certains auteurs ont préconisé des injections de tréparsol.

Contre la douleur si fréquente on pourra pratiquer des attouchements avec des collutoires à base de cocaïne, ou d'huile scuroformée.

Les attouchements des lésions avec de l'acide trichloracétique chimiquement pur ne semblent pas donner d'aussi bons résultats que dans les stomatites ordinaires.

Contre l'état fongueux des gencives peut être prescrit les astringents tels que le tanin, le ratanhia, le quinquina en collutoires ou en bains de bouche.

Malgré tout, ce traitement est bien décevant. Il ne peut viser qu'à un but palliatif, étant donné l'évolution navrante des affections qui président à la naissance de ces stomatites.

Souvenons-nous, enfin, combien doit être redoutée toute manœuvre susceptible de déclencher un coup de fouet. Le spécialiste doit toujours se rappeler à la modération opératoire et éviter toute intervention intempestive.

OBSERVATIONS

H.-C. DWPER et F.-C. HELWIG (*angine agranulocytaire*).

Chez un enfant de 6 ans, présentant une anémie fébrile avec syndrome de Mikulicz, on observe une baisse progressive du nombre des polynucléaires, jusqu'à leur disparition complète. Bientôt survient une infection gingivodentaire avec association fusospirillaire de Vincent et streptocoque. Après une amélioration passagère, une extraction dentaire détermine une violente poussée thermique ; toute la région sous-maxillaire se nécrose et la mort survient en trois jours.

ED. BENHAMOU A. ROUCHY et SUDAKA

(*Remarque sur un cas d'agranulocytose*).

Dans cette observation d'agranulocytose pure, caractérisée par une fièvre brusque, frisson et asthénie profonde, ainsi que par la présence de bulles grisâtres sur la peau et à l'anus, puis par l'apparition d'accidents ulcéro-nécrotiques de la cavité buccale. A noter ici la précession des accidents ulcéro-nécrotiques de la peau et de l'anus sur les accidents du même genre buccopharyngés.

AUBERTIN et CAYLA.

Rapportent un cas mortel d'agranulocytose arsénobenzolique dont le début fut précédé d'une avulsion dentaire

faite huit jours avant. Cette avulsion avait été suivie d'une hémorragie qui n'avait cédé qu'à un tamponnement au bout de vingt-quatre heures.

EHRMANN et PREUSS.

Homme de 44 ans. La maladie débuta progressivement par ictère et gingivite. Puis l'ictère diminue, alors que la température s'élevait et que s'installait une stomatite accompagnée d'amygdalite.

HIRSCH.

Chez une femme de 25 ans, présence d'une agranulocytose accompagnée d'une anémie. On note également, stomatite et amygdalite ulcéreuse. Mort en quelques jours.

TURCK (*agranulocytose infectieuse*).

On note, pointe de la langue : deux petites ulcérations irrégulières recouvertes d'un enduit adhérent, gencives rouges tuméfiées, zone blanche nécrotique au niveau des incisives médianes inférieures. Ailleurs : foyers pneumoniques peu étendus. Au cœur souffle systolique à la pointe. Dans le liquide de vésicules siégeant sur l'abdomen, on trouve du staphylocoque doré. On porte le diagnostic d'agranulocytose pure au cours d'une septicémie. Mort.

J. CHALLIER, J.-F MARTIN et H. NAUSSAC.

Les auteurs rapportent un cas d'agranulocytose chez un jeune homme de 16 ans ayant débuté par une angine suspecte. Puis apparaît brusquement une hémorragie gingi-

vale qui dure quatre heures, mais se répétera les jours suivants. A l'examen du bucco-pharynx, on note une angine ulcéro-nécrotique et une stomatite se traduisant par des gencives saignantes et douloureuses, on voit le sang couler dans le sillon gingivojugal. Il existe une tuméfaction de la joue gauche et de la branche montante du maxillaire qui est douloureuse à la pression.

A. TOURAINE et RIBADEAU-DUMAS.

Après avoir reçu pendant un mois des injections bi-hebdomadaires de sulfarsénol pour des signes d'hérédosyphilis, la malade a présenté une stomatite ulcéro-membraneuse fébrile avec gingivorragie et diminution considérable du taux de polynucléaires 9,9 %.

SASSIER.

Agranulocytose chez un tuberculeux avéré après la troisième injection de crisalbine, se caractérisant par de multiples ulcérations buccopharyngées, nasale, fessière ; asthénie profonde, trouble hématologique. Mort vingt-six jours après.

ELKÉLÈS.

Femme de 40 ans. Cinq jours après abcès dentaire, brusquement fièvre et douleurs violentes au niveau de la gorge. Haleine fétide, enduit sur les amygdales qui s'étend aux parties voisines. A l'hémoculture et à l'ensemencement des vésicules cutanées, on trouve le streptocoque hémolytique. Pas de globules blancs, mort le quatrième jour.

Jean BRAILLON (*Agranulocytose grave par amidopyrine, guérison rapide*).

Chez une femme qui avait pris une assez forte dose d'amidopyrine, apparaît une agranulocytose grave. Outre la température élevée et la prostration caractéristique, notons ceci : « Sur la voûte palatine, on remarque un léger dépoli blanchâtre plus marqué à droite. La muqueuse des gencives est opaline, les dents sont entourées à leurs bases d'un exsudat pultacé, la malade signale qu'elle souffrait depuis longtemps d'une arthrite alvéolo-dentaire. Les ganglions angulo-maxillaires sont tuméfiés, du volume d'une petite noisette, avec périadénite et très douloureux. » A la suite d'une transfusion de 200 cmc. de sang, la guérison est rapide.

BÉLIARD et LEBOURG.

Homme de 56 ans, hospitalisé pour une ulcération assez large du palais avec asthénie et température sur laquelle on a posé le diagnostic d'épithélioma. Au bout de quinze jours, une tuméfaction survient à la joue droite qui est légèrement soulevée et déplace le sillon nasogénien au niveau de la fosse canine. Cette tuméfaction paraît plaquée à l'os et est douloureuse. L'haleine est fétide, fécaloïde même ; la bouche est extrêmement sèche, recouverte d'une couenne saburrale. Il apparaît sous le palais une large ulcération triangulaire à bords nets et comblée par un enduit couenneux. Les gencives présentent un liséré érythémateux, les languettes interdentaires sont hypertrophiées et douloureuses à la pression, les dents sont mobiles et recouvertes de tartre, pas d'adénopathie.

LEBOURG, L. WEILL et J. FRÉCHIN.

Un homme de 30 ans, sans passé pathologique, est atteint d'un purpura simple non fébrile. Au bout de cinq jours, le purpura devient hémorragique (hématurie, épistaxis, stomatorragie). Au onzième jour, l'examen hématologique montre une anémie, une leucopénie, surtout neutropénie très marquées (21,2 %). Le lendemain, la température s'élève en flèche, une céphalée vive apparaît ; une gingivite nécrotique se développe les jours suivants le long des deux arcades dentaires, en même temps que se produit une grosse adénopathie sous-maxillaire, sans pharyngite concomitante.

Au dix-septième jour de la maladie, la température est à 40°, l'anémie a augmenté, l'agranulocytose est presque absolue, 7,6 % de polynucléaires. Le lendemain, la défervescence s'amorce mais l'état local des gencives est aggravé (mise à nu de l'os, nécrose) ainsi que l'état général.

Une transfusion détermine un mieux immédiat, avec un recul sensible de l'anémie et de la leucopénie avec hausse du taux des polynucléaires.

Les jours suivants, le mieux s'accroît ; en six jours, la température tombe et le nombre des polynucléaires est de 44 %.

Les dents de sagesse entretenant les lésions buccales sont extraites sans inconvénients après petites transfusions.

La gencive nécrosée se déterge rapidement sans complications, les adénopathies rétrocedent. La convalescence progresse. Mais ce n'est que huit mois après le début de la maladie qu'on enlève le dernier séquestre osseux et qu'on observe la première formule leucocytaire normale.

En insistant dans l'interrogatoire on apprend que le malade avait absorbé, avec sa famille, un dépuratif à base d'arséniate acide de potassium. Il avait donc absorbé une quantité non négligeable d'arsenic dans le mois qui précédait son purpura. Cependant, il faut qu'une susceptibilité très particulière intervienne, car la femme et la petite fille du patient avaient usé en même temps que lui de la même drogue.

Du point de vue stomatologique, il faut signaler l'heureuse influence de la désinfection buccale. Grâce au nettoyage soigneux des ulcérations, leur détersion répétée avec l'emploi de lavages et d'antiseptiques doux, on a pu limiter immédiatement la marche des lésions buccales.

Un point intéressant également de l'observation est que des extractions ont pu être pratiquées sans inconvénients, grâce aux transfusions une demi-heure à deux heures avant chaque avulsion.

L'extraction dentaire reste cependant formellement contre-indiquée pendant la période de sidération médullaire où l'agranulocytose est à son maximum.

Conclusions.

L'agranulocytose est une affection grave, dont la caractéristique essentielle est l'absence ou l'abaissement considérable du taux des polynucléaires neutrophiles.

Nous avons vu, d'autre part, qu'un des syndromes cardinaux de la maladie était le processus ulcéro-nécrotique ; ce processus siège le plus souvent à la bouche, sous forme de stomatite ; au pharynx, sous forme d'angine.

La stomatite peut apparaître avant les autres manifestations leucémiques ; dans ce cas elle sera le signal d'alarme. Elle doit mettre sur la voie de l'infection et c'est au spécialiste qu'il appartient en premier lieu de savoir la dépister. Ce sont des stomatites qui apparaissent toujours graves, mais qui n'ont pas de caractères permettant de leur assigner une symptomatologie propre, parce qu'en réalité elles ne semblent dues qu'à des germes microbiens banaux. Cette tendance à évoluer vers la nécrose semble bien être la conséquence du rôle, non seulement des fuso-spirilles, mais d'un terrain spécial, conditionné par la disparition anatomique ou physiologique des polynucléaires granuleux.

Pour le diagnostic, il faudra recourir à l'examen hématologique ; lui seul permettra d'affirmer une affection de type : agranulocytose.

En présence d'une stomatite d'allure grave, le spécialiste devra être très prudent et ne pratiquer dans la bouche aucune manœuvre intempestive (telle que : avulsion dentaire) avant d'avoir pris connaissance du taux des polynucléaires.

Quant au traitement, outre la septicémie buccale que l'on combattra à l'aide d'antiseptiques doux, il devra surtout s'attaquer à la cause principale : l'absence de polynucléaires granuleux par sidération médullaire.

Dans de nombreux cas, ce traitement a été bien décevant. Cependant, les transfusions sanguines, les irradiations des épiphyses ainsi que les pentanucléolides nous permettent d'espérer en un pronostic moins sévère.

Vu : le Président de la thèse,
LEMAITRE.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Adler et Reimann.* — Beitrag zur Funktions prüfung des
R. E. A. Zenger Med., 47, 617-633, 1925.
- Ameuille et Braillon.* — Sept cas de syndrome agranul. aorique
(Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 9 déc. 1932).
- Aubertin (Ch.) et Lévy (R.).* — L'agranulocytose et les syn-
dromes agranulocytaires (Arch. Malad. du Cœur, V. et
Sang, p. 369-436, 1928).
- Béliard et Lebourg.* — Syndrome agranulocyttaire à début buc-
cal. Guérison de l'ulcération buccale. Evolution vers
un syndrome subleucémique avec anémie pernicieuse.
(Revue de stomatologie, t. XXXV, n° 11, 11 nov.
1933).
- Béliard, Azérad, Kritchewsky (B.).* — Un cas d'hypogranulocy-
tose post-arsenicale (Soc. de stomatologie de Paris,
16 janv. 1934).
- Benhamou (Ed.), Temim (P.) et Lofran (R.).* — Agranulocytose
poststovarsolique (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des
Hôp. de Paris, n° 25, 6 nov. 1933).
- Braillon (Jean).* — Agranulocytose après injection de crisalbine
(Le Sang, t. I, p. 352).
- Chalier (I.), Martin (S.-F.), Naussac (H.).* — Sur l'agranulocy-
tose, premier mémoire, étude clinique et thérapeutique
(Le Sang, t. VI, p. 962-999); second mémoire, étude
anatomique expérimentale et pathogénique (Le Sang,
t. VII, n° 1, p. 11-55, 1933. Bibliographie).
- Corelli (F.).* — Haematologica Archivio (Clin. Méd. de l'Univ.
R. de Rome), 1934, t. XV, fasc. 8).

Friedemann (U.). — Ueber angina agranulocytica (Méd. Klin., 44, 1385, 1923).

— Heilung der angina agranulocytica (Durch Röntgenstrahlen. Deutch. Med. Woch., 53, 52, 2193, 1927).

Friedemann. — Die Röntgenbehandlung der agranulozytose (Deutch. Med. Woch., 1097, 1931).

Jackson-Parker, Taylor. — Studies of diseases of the lymphoid and myeloid tissues. The treatment of malignant neutropenia with pentose nucleotides (Jnal of Amer. Méd. Assoc., V, XCVII, p. 14, 36; 14, 11, 1931).

Leuchtenberger (R.). — Ueber agranulocytose (Mediz. gesellschaft. Leipzig, séd., 7, 111, 30; 14, 30, 1929).

Lowett (E.). — Agranulocytic anginor (Journ. of am. Med. assoc., cul. 83, 1924).

Mahé, Dechaume, Chapart. — Syndrome agranulocyttaire post-arsenobenzolique (Revue de stomatologie, t. XXXV, n° 11, nov. 1933).

Reznikoff (P.). — Amidopyrin and agranulocytosis (J. A. M. A., juin 1934).

Sabrazès et Saric. — Anginus lymphomonocytaires, agranulocytoses leucémies leucopéniques. Paris, Masson, 1933.

Schultz (W.). — Gangräneszierende Prozesse und Defect des granulocytensystems (Deutch. Med. Woch., 1922).

— Neuere Erfahrungen über Agranulocytose (Munch. Med. Woch., 28 sept. 1928).

Zikowsky (L.). — Zur Frage der Agranulozytose (Wiener klin. Woch., 1927-1928).

Sassier et Houzeau (P.). — Les maladies du sang et leur manifestations buccales (VIII^e Congrès français de stomatologie. Paris, oct. 1934).

